

**ANTIALLERGIC AGENT CONTAINING ISODON JAPONICUS HARA,
PAEONIA SUFFRUTICOSA ANDREWS, PERILLA FRUTESCENS BRITTON
VAR. ACUTA KUDO, AND/OR ARUNICA MONTANA LINNE**

特許公報番号 JP0087189 (A)
公報発行日 1997-03-31
発明者 NISHIBE YUKINAGA; TOMONO NORIHIRO; WAKAMATSU KANAE; ANDO HIROSHI
出願人 ICHIMARU PHARCOS INC
分類:
一国際: A23G3/24; A23G3/00; A23G4/00; A23L1/30; A23L2/52; A61K8/00; A61K8/02;
A61K8/96; A61K8/97; A61K36/00; A61K36/18; A61K36/28; A61K36/53; A61P17/00;
A61P29/00; A61P37/00; A61P37/06; A61P43/00; A61Q5/00; A61Q5/02; A61Q5/12;
A61Q7/00; A61Q19/00; A61Q19/10; C12N9/09; A23G3/34; A23G3/00; A23G4/00;
A23L1/30; A23L2/52; A61K8/00; A61K8/02; A61K9/06; A61K36/00; A61K36/18;
A61K36/19; A61K36/195; A61P17/00; A61P29/00; A61P37/00; A61P43/00; A61Q5/00; A61Q5/02;
A61Q5/12; A61Q7/00; A61Q19/00; A61Q19/10; C12N9/09; IPC-1-77; A61K35/78;
A23G3/00; A23G3/30; A23L1/30; A23L2/52; A61K7/00; A61K7/05; A61K7/07; A61K7/08;
A61K7/48; A61K7/50; A61K35/78; C12N9/99
一欧州:
出願番号 JP19950286248 19950919
優先権主張番号: JP19950286248 19950919

要約 JP 0087189 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a new and safe antiallergic agent, antihistaminic agent, anticomplement activator, hyaluronidase activity inhibitor, arachidonic acid metabolic activity inhibitor, contact dermatitis inhibitor, and further, a skin preparation for external use and bathing agent.
SOLUTION: This agent is obtained as an extract from one or more plants selected from among Isodon japonicus Hara, Paeonia suffruticosa Andrews, Perilla frutescens Britton var. acuta Kudo and Arunica montana Linne with water, ethanol, 1,3-butylene glycol, propylene glycol or a mixture of two or more of these extractants, and used as an antiallergic agent, antihistaminic agent, anticomplement activator, hyaluronidase activity inhibitor, arachidonic acid metabolic activity inhibitor and contact dermatitis inhibitor, and furthermore used as a skin preparation for external use and bathing agent, with efficacy in preventing and healing different types of dermatitis, including allergic, atopic and contact dermatitis, or eczema, skin chapping, skin itching, dry skin, etc., and also has high safety.

esp@cenet データベースから供給されたデータ — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-87189

(43) 公開日 平成9年(1997) 3月31日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 35/78	ABF		A 6 1 K 35/78	ABFQ
	ABA			ABAC
	ABE			ABE
	ADA			ADA
	AED			AED
審査請求 未請求 請求項の数 7 F D (全 15 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平7-266248	(71) 出願人	000119472 一丸ファルコス株式会社 岐阜県本巣郡真正町浅木318番地の1
(22) 出願日	平成7年(1995) 9月19日	(72) 発明者	西部 幸修 岐阜県岐阜市加野1388番地2
		(72) 発明者	伴野 規博 岐阜県岐阜市東改田字再勝285番地の1
		(72) 発明者	若松 香苗 岐阜県大垣市羽衣町1丁目10番地
		(72) 発明者	安藤 弘 岐阜県各務原市松ヶ丘6の50

(54) 【発明の名称】 エンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカ含有抗アレルギー剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】新規で安全な抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗補体活性剤、ヒアルロニダーゼ活性阻害剤、アラキドン酸代謝活性抑制剤及び接触皮膚炎抑制剤、更に皮膚外用剤及び浴用剤を提供することを課題とする。

【解決手段】エンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカから選ばれる1種以上の植物を水、エタノール、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、若しくはこれらの2種以上の混液を用いて得られた抽出物を抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗補体活性剤、ヒアルロニダーゼ活性阻害剤、アラキドン酸代謝活性抑制剤及び接触皮膚炎抑制剤として応用すること、更に皮膚外用剤及び浴用剤に使用することができる。

【効果】アレルギー性やアトピー性、接触性などの様々な皮膚炎症、又は、湿疹、肌荒れ、皮膚のかゆみ、カサツキなどの予防並びにその改善に有効で、更に安全性も高いものである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 エンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカから選ばれる1種以上の植物を水、エタノール、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、若しくはこれらの2種以上の混液を用いて得られた抽出物を含有することを特徴とする抗アレルギー剤。

【請求項2】 エンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカから選ばれる1種以上の植物を水、エタノール、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、若しくはこれらの2種以上の混液を用いて得られた抽出物を含有することを特徴とする抗ヒスタミン剤。

【請求項3】 エンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカから選ばれる1種以上の植物を水、エタノール、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、若しくはこれらの2種以上の混液を用いて得られた抽出物を含有することを特徴とする抗補体活性剤。

【請求項4】 エンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカから選ばれる1種以上の植物を水、エタノール、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、若しくはこれらの2種以上の混液を用いて得られた抽出物を含有することを特徴とするヒアルロニダーゼ活性阻害剤。

【請求項5】 エンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカから選ばれる1種以上の植物を水、エタノール、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、若しくはこれらの2種以上の混液を用いて得られた抽出物を含有することを特徴とするアラキドン酸代謝活性抑制剤。

【請求項6】 エンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカから選ばれる1種以上の植物を水、エタノール、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、若しくはこれらの2種以上の混液を用いて得られた抽出物を含有することを特徴とする接触皮膚炎抑制剤。

【請求項7】 請求項第1-6項記載の抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗補体活性剤、ヒアルロニダーゼ活性阻害剤、アラキドン酸代謝活性抑制剤、接触皮膚炎抑制剤の内、何れか1種以上を配合することを特徴とする皮膚外用剤及び浴剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、エンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカから選ばれる1種以上の植物抽出物を含有する抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗補体活性剤、ヒアルロニダーゼ活性阻害剤、アラキドン酸代謝活性抑制剤、接触皮膚炎抑制剤、更にアレルギー性・アトピー性・接触性の皮膚炎症、又は、湿疹、かゆみ、肌荒れ、皮膚のかサツキなどの皮膚疾患に対する予防並びにその改善に有効で、安全性の高い皮膚外用剤又は浴剤に関するものである。

【0002】 その利用分野は、各種の内用・外用製剤類（動物用に使用する製剤も含む）全般において利用でき、具体的には、アンブル状、カプセル状、丸剤、錠剤

状、粉末状、顆粒状、固形状、液状、ゲル状或いは気泡性の1)医薬品類、2)医薬部外品類、3)食品類、4)局所又は全身用の皮膚化粧品類、5)頭皮・頭髮に適用する薬用及び/又は化粧用の製剤類（例えば、シャンプー剤、リンス剤、トリートメント剤、パーマメント液、染毛料、整髪料、ヘアートニック剤、育毛・養毛料など）、6)浴湯に投じて使用する浴剤類などが上げられる。

【0003】 又、食品類としては、口腔用組成物（ガム、キャンデー等）やかまぼこ、ちくわなどの加工水産物、ねり製品、ソーセージ、ハムなどの畜産製品、洋菓子類、和菓子類、生めん、中華めん、ゆでめん、ソバなどのめん類、ソース、醬油、タレ、砂糖、ハチミツ、粉末あめ、水あめなどの調味料、カレー粉、からし粉、コンショウ粉などの香辛料、ジャム、マーマレード、チョコレートスプレッド、漬物、そう菜、ふりかけや、各種野菜・果実の缶詰・瓶詰など加工野菜・果実類、チーズ、バター、ヨーグルトなど乳製品、果実ジュース、野菜ジュース、乳清飲料、清涼飲料、酒類などの飲料、その他、健康食品など一般的な飲食品類への使用が上げられる。

【0004】

【従来の技術】 皮膚かぶれ、じんま疹、アトピーなど皮膚のトラブルを抱える人は年々増え続け、乳児の湿疹までも含めると5人にひとりには存在すると言われている。中でもアレルギーに起因する皮膚炎は花粉症やぜんそくなど他の臓器に発症するものも含め、特に問題視されており、今や国民病とまで言われている。

【0005】 本来、生体には、病原微生物などその生体に対して異質となるものを排除して、自己を守ろうと働く免疫機能を備えている。ところが、この機能は時と場合によって体へ傷害するようにも働き、種々の病気の原因となることがある。この免疫機能による障害反応を、特にアレルギー反応と呼び、反応してから発症するまでの時間により即時型アレルギーと遅延型アレルギーの2つのグループに分類され、更に、アレルギーはその発症の機構からI〜IV型の4つに分類されている。

【0006】 I型は、アレルギーとしての発症頻度が最も多い型で、主として免疫グロブリンE (IgE) 抗体が関与する反応である。このIgEとは、体内に侵入したアレルギーに対して産生されるものであり、肥満細胞や好塩基球に対して強いエフェクター作用をもち、肥満細胞や好塩基球（白血球の一種）は、ヒスタミンやセロトニンといった薬理的活性アミンを含む顆粒をもつ細胞で、前者は血管周辺や結合組織に、又、後者は血液中に存在している。これらの細胞膜上には、IgE抗体を結合するレセプターが存在しておりIgE抗体と強く結合する性質を有し、肥満細胞や好塩基球に結合したIgE抗体に対し、再び同種のアレルギーが結合すると、顆粒を伴い前述のヒスタミンやセロトニン等の多数の活性物質がそれら細胞より放出され種々のアレルギー症状を引き起こし、皮膚にかゆみを伴う発赤やふくれあがった発疹（じんま

疹)が起きたり、鼻や目が炎症を起こしてかゆくなり鼻汁や涙の分泌が盛んになるといった症状、或いは気管がつまったりして呼吸困難の発作を起こしたりする症状(気管支喘息)などは、この型によるアレルギー疾患として分類されている。

【0007】I型アレルギーでは、その過程を3段階に大別することができ、それぞれの作用点から各段階毎に分類され、薬物投与などによりアレルギー疾患の予防、緩和、或いは治療する試みが行われてきた。すなわち、外来性の抗原が体内に侵入すると免疫担当細胞系によってIgE抗体が産生され、IgE抗体は、気道、皮膚、消化器などアレルギー反応の好発部位に分布する肥満細胞や、或いは血中の好塩基球に固着して感作が成立する。これが第1段階と言われる反応である。

【0008】次にこの感作細胞に対し、再び抗原が接触すると細胞は空胞形成、膨化、脱顆粒といった形態学的変化を起こし、ヒスタミン、セロトニン、SRS-Aなどと呼ばれる化学伝達物質を遊離する。これが第2段階の反応である。

【0009】そして遊離した化学伝達物質によって気管支筋や消化管などの平滑筋の収縮、毛細血管透過性の亢進、好中球の遊走、血小板の凝集などに作用し、その結果、喘息、腰痛や下痢を伴う消化器アレルギー、鼻アレルギー、じんま疹といったアレルギー症状を発現する過程が第3段階の反応である。

【0010】従って、狭義には第1及び第2段階に作用する薬物は、アレルギー反応に対する予防薬、又、第3段階に作用するものは対症療法的治療薬ととらえることができる。現在、最も有効に行われている抗アレルギー薬の研究は、この第2段階を抑制する薬物の開発である。

【0011】II型アレルギーは、IgGやIgM抗体によって組織細胞が破壊されて起こる障害反応として知られ、この系に作用するIgGやIgM抗体は、抗原と結びつくと補体系を著しく活性化させるという性質(エフェクター作用)をもつ抗体である。尚、反応機構としては、微生物などの抗原細胞に、IgGやIgM抗体が結合し、それによって補体系が活性化され、標的細胞を破壊することによるものである。

【0012】補体系の機能は、標的細胞上にプロテアーゼ系を連鎖的に活性化させ、膜障害複合体(MAC)を形成して破壊させる働き、他、アナフィラトキシンと呼ばれる一群のフラグメントを生成し、肥満細胞からのヒスタミン遊離を促進させたり多形核白血球やマクロファージを誘引させたりする働きなど複雑な過程をとり、異物処理を促進する。ところがこうした反応は、ウイルス感染した自己細胞、或いはハプテン(それ自体に抗原性はないがタンパク質などに結合すると抗体を産生させる物質)や細菌などが結合又は粘着した組織細胞や赤血球、そればかりか自己免疫疾患においては自己の正常な細胞にあっても、生体はこれらを抗原細胞として認識し

引き起こるのである。II型アレルギー疾患の典型としては、再生不良性貧血、溶血性貧血などが上げられる。

【0013】III型アレルギーは、抗原に抗体が結合して生じた多量の抗原抗体結合物が組織に沈着して傷害する反応である。この反応に関与する抗体は主にIgG抗体であり、II型と同様に補体系や多形核白血球などの多くの因子が関わる反応であるが、II型との違いは抗原が細胞ではなく物質であることが大きな特徴といえる。尚、反応機構は、生成した抗原抗体結合物が血管、腎臓、関節、皮膚などの組織に沈着し補体系を活性化(エフェクター作用)する。その結果、多量のアナフィラトキシンが生成され、血管透過性の増大、平滑筋の収縮、肥満細胞からのヒスタミンの遊離を促進をして炎症を起こすのである。

【0014】又、アナフィラトキシンの作用で集積した多形核白血球などの貪食細胞の働きによって、細胞のリソソーム脱顆粒反応が起こり、リソソーム内のプロテアーゼなどの多種類の分解酵素が外部に放出され、これによって更に組織や細胞の障害が進み、アレルギー性の炎症反応が亢進するのである。尚、貪食細胞の作用によって組織や細胞に障害がもたらされる要因としては、放出された酵素群による影響だけではなく、すなわち、貪食作用に伴い呼吸が促進されることによって産生される過剰な活性酸素系による重要な役割、過剰な活性酸素系は、正常な組織細胞の障害、色素沈着、細胞の老化など生体にとって好ましくない影響をもたらすことが指摘されている。

【0015】次に、I~II型のアレルギーでは、抗原と接触してから比較的短時間(2~3分程度で反応が現れ、十数分で反応の強さが最高になる。)に障害反応が現れることから即時型アレルギーと呼ばれているのに対し、IV型に分類される反応は、抗原と反応後、数時間たつてようやく障害反応が現れはじめる。その後も反応はゆっくりと進行し最高の強さになるまでに24~48時間程度かかることから、遅延型アレルギーと呼ばれている。

【0016】IV型のアレルギーの特徴は、即時型で見られるような抗体は関与せず、そのかわりにT細胞と呼ばれるリンパ球が関与していることである。すなわち、抗原によって感作されたT細胞が、再び抗原によって活性化されると、リンホカインと呼ばれる種々の炎症性因子(マクロファージ遊走性因子、リンパ球遊走因子、マクロファージ活性化因子、血管透過性因子など)を放出し、これらによって反応が惹起され増幅されるものと考えられている。遅延型アレルギーにおける皮膚反応では、発赤、腫脹、硬結、局所への好塩球浸潤を特徴とする接触皮膚炎がよく知られている。

【0017】このように分類されたアレルギー反応型によりさまざまな試験法が提唱され、これまでにアレルギー性疾患の予防又は改善に有効な因子へのアプローチが盛んに行われている。

【0018】

【発明が解決しようとする課題】例えば、I型のアレルギーに対しては平滑筋を弛緩させる鎮痙薬、毛細血管の透過性の亢進を抑制する交感神経興奮薬、更には抗ヒスタミン薬などが上げられるが、これらはいずれも第3段階に作用する薬物であり、対症治療薬として有効であるが、そのほとんどが合成医薬品であり副作用の点で問題があった。更に、II-II型及びIV型アレルギーに有効な薬剤の開発についても、活発に研究が進められているが、未だ特異的な抗アレルギー剤は見出されていないのが現状である。

【0019】

【課題を解決するための手段】こうした事情に鑑み、本発明者らは抗アレルギー剤として有用のある様々な植物又は成分を開発のテーマとし、その結果、エンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカの植物抽出物に、抗ヒスタミン作用、抗補体活性作用、ヒアルロニダーゼ活性阻害作用、アラキドン酸代謝活性抑制作用、接触皮膚炎抑制作用を有することを以て、即時型～遅延型のアレルギーを抑制する有効な因子（作用）が見い出され、更に皮膚炎症（例えば、発赤、湿疹、浮腫、腫脹）、かゆみ、肌荒れ、皮膚のかサツキの予防並びにその改善に有効で、安全性の高い皮膚外用剤及び浴用剤を提供することをもって、本発明を完成するに至った。

【0020】

【発明の実施の形態】尚、本発明で用いられる「エンメイソウ」とは、シソ科 (Labiatae) の植物ヒキオコシ (*Isonodon japonicus* Hara), 又はクロバヒキオコシ (*Isonodon trichocarpus* Kubo) 地上部又は全草である。又、「ボタンビ」とは、ボタン科 (Paeoniaceae) 植物ボタン (*Paeonia suffruticosa* Andrews) の根皮、「シソ」とは、シソ科 (Labiatae) 植物シソ (*Perilla frutescens* Britton var. *acuta* Kudo) 又はその近縁植物 (Labiatae) の葉及び枝先、更に「アルニカ」とは、キク科 (Compositae) 植物アルニカ (*Arnica montana* Linne) の花又は根が用いられる。

【0021】本発明で使用するエンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカの抽出物とは、各々の植物体の部位（地上部、全草、根皮、葉、枝先、花、根）をそのまま或いは乾燥させて、溶媒で抽出したものである。抽出溶媒としては、水、エタノール、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコールから選ばれた何れか1種か、若しくは2種以上を任意に組み合わせて使用することができる。又、各々の水、エタノール、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール抽出物が組み合わされた状態でも使用できる。又、得られた抽出物は応用する抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗補体活性剤、ヒアルロニダーゼ活性阻害剤、アラキドン酸代謝活性抑制剤、接触皮膚炎抑制剤、更に皮膚外用剤及び浴用剤の剤型・形態により乾燥、濃縮、或いは希釈等を任意に行い調整す

ば良い。

【0022】尚、製造方法は特に制限されるものではないが、通常、常温～常圧下での溶媒の沸点の範囲であれば良く、抽出後は濾過又はイオン交換樹脂を用い、吸着・脱色・精製して溶液状、ペースト状、ゲル状、粉末状とすれば良い。更に多くの場合は、そのままの状態でも利用できるが、必要ならば、その効力に影響のない範囲で更に脱臭、脱色などの精製処理を加えても良く、脱臭・脱色等の精製処理手段としては、活性炭カラムなどを用いれば良く、抽出物質により一般的に適用される通常の手段を任意に選択して行えば良い。

【0023】本発明のエンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカの抽出物は、そのまま抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗補体活性剤、ヒアルロニダーゼ活性阻害剤、アラキドン酸代謝活性抑制剤、接触皮膚炎抑制剤として利用できる他、皮膚外用剤及び浴用剤へ配合できるが、その配合量としては特に規定するものではないが、各種作用抑制剤、又は化粧料の種類、品質、期待される作用の程度によって若干異なるが、通常、0.05重量%以上（以下、重量%で表す）好ましくは1～40%が良い。尚、配合量が0.05%より少ないと効果が充分期待できない。

【0024】尚、本発明の抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗補体活性剤、ヒアルロニダーゼ活性阻害剤、アラキドン酸代謝活性抑制剤、接触皮膚炎抑制剤、皮膚外用剤及び浴用剤は、前記の必須成分に加え必要に応じ、本発明の効果を損なわない範囲内で、医薬品類、医薬部外品類、化粧品類などの製剤に使用される成分や添加剤を併用して製造することができる。

【0025】例えば、油脂類（アボガド油、アルモンド油、ウイキョウ油、エゴマ油、オリーブ油、オレンジ油、オレンジラファール油、ゴマ油、カカオ脂、カミツレ油、カロット油、キューカンバー油、牛脂、牛卵脂脂肪酸、クイナツツ油、サフラワー油、大豆油、ツバキ油、トウモロコシ油、ナタネ油、パシキツ油、ヒマシ油、綿実油、落花生油、タール油、ミンク油、卵黄油、カカオ脂、バーム油、バーム核油、モクロウ、ヤシ油、牛脂、豚脂、硬化油、硬化ヒマシ油など）

【0026】ろう類（ミツロウ、カルナバロウ、鯨ロウ、ラノリン、液状ラノリン、還元ラノリン、硬質ラノリン、カンデリラロウ、モンタノロウ、セラックロウなど）

【0027】鉱物油（流動パラフィン、ワセリン、パラフィン、オゾケライド、セレシン、マイクロクリスタンワックス、ポリエチレン末、スクワレン、スクワラン、プリスタンなど）

【0028】脂肪酸類（ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ペヘン酸、オレイン酸、12-ヒドロキシステアリン酸、ウンデシレン酸、トール油、ラノリン脂肪酸などの天然脂肪酸、イソノナン酸、

カプロン酸、2-エチルブタン酸、イソペンタン酸、2-メチルペンタン酸、2-エチルヘキサン酸、イソペンタン酸などの合成脂肪酸)

【0029】アルコール類(エタノール、イソピロパノール、ラウリルアルコール、セタノール、ステアリアルアルコール、オレイルアルコール、ラノリンアルコール、コレステロール、フィトステロールなどの天然アルコール、2-ヘキシルデカノール、イソステアリアルアルコール、2-オクチルドデカノールなどの合成アルコール)、更に多価アルコール類(酸化エチレン、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ポリエチレングリコール、酸化プロピレン、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、グリセリン、パルアルコール、ペンタエリトリール、ソルビトール、マンニトール、ブドウ糖、ショ糖など)

【0030】エステル類(ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ラウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸ミリスチル、オレイン酸オレイル、オレイン酸デシル、ミリスチン酸オクチルデシル、ジメチルオクタノールヘキシルデシル、乳酸セチル、乳酸ミリスチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、酢酸ラノリン、モノステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸プロピレングリコール、ジオレイン酸プロピレングリコールなど)

【0031】金属セッケン(ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸カルシウム、パルミチン酸亜鉛、ミリスチン酸マグネシウム、ラウリン酸亜鉛、ウンデシレン酸亜鉛など)

【0032】ガム質及び水溶性高分子化合物(アラビアゴム、ベンゾインゴム、ダンラゴム、グアヤク脂、アイランドグ、カラヤゴム、トラガントゴム、キャロブゴム、クインシード、寒天、カゼイン、デキストリン、ゼラチン、ベクチン、デンプン、カラギーナン、カルボキシアリルキチン又はキトサン、ヒドロキシアリルキチン又はキトサン、低分子キトサン、キトサン塩、硫酸化キチンまたはキトサン、リン酸化キチン又はキトサン、アルギン酸及びその塩、ヒアルロン酸及びその塩、コンドロイチン硫酸及びその塩、ヘパリン、エチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ニトロセルロース、結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルメタクリレート、ポリアクリル酸塩、ポリエチレンオキサイド

やポリプロピレンオキサイドなどのポリアルキレンオキサイド又はその架橋重合体、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレンイミンなど)

【0033】界面活性剤「アニオン界面活性剤(カルボン酸塩、スルホン酸塩、硫酸エステル塩、リン酸エステル塩)」、「カチオン界面活性剤(アミン塩、四級アンモニウム塩)」、「両性界面活性剤:カルボン酸型両性界面活性剤(アミノ型、ペタイン型)、硫酸エステル型両性界面活性剤、スルホン酸型両性界面活性剤、リン酸エステル型両性界面活性剤」、「非イオン界面活性剤(エーテル型非イオン界面活性剤、エーテルエステル型非イオン界面活性剤、エステル型非イオン界面活性剤、ブロックポリマー型非イオン界面活性剤、含窒素型非イオン界面活性剤)」、「その他の界面活性剤(天然界面活性剤、タンパク質加水分解物の誘導体、高分子界面活性剤、チタン・ケイ素を含む界面活性剤、フッ化炭素系界面活性剤)」

【0034】ビタミン類「ビタミンA群:レチノール、レチナール(ビタミンA₁)、デヒドロレチナール(ビタミンA₂)、カロチン、リコピン(プロビタミンA)」、「ビタミンB群:チアミン塩酸塩、チアミン硫酸塩(ビタミンB₁)、リボフラビン(ビタミンB₂)、ベリドキシン(ビタミンB₆)、シアノコバラミン(ビタミンB₁₂)、葉酸類、ニコチン酸塩、パントテン酸類、ピオチン類、コリン、イノシトール類」、「ビタミンC群:アスコルビン酸及びその誘導体」、「ビタミンD群:エルゴカルシフェロール(ビタミンD₂)、コレカルシフェロール(ビタミンD₃)、ジヒドロタキステロール」、「ビタミンE群:トコフェロール及びその誘導体、ユビキノール」、「ビタミンK群:フィトナジオン(ビタミンK₁)、メナキノン(ビタミンK₂)、メナジオン(ビタミンK₃)、メナジオン(ビタミンK₄)」やその他、フェルラ酸、γ-オリザノールなど

【0035】アミノ酸(バリン、ロイシン、イソロイシン、トレオニン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、リジン、グリシン、アラニン、アスパラギン、グルタミン、セリン、システイン、シスチン、チロシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、ヒドロキシグリシン、アルギニン、オルニチン、ヒスチジンなどや、それらの硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、或いはポリリドンカルボン酸のごときアミノ酸誘導体など)

【0036】更に、動物組織或いは植物、生薬の抽出物(植物類にあっては、水、有機溶媒(エタノール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコールなど)の1種又は2種以上の混液で抽出されたエキスが望ましい)。又、動物組織にあっては、前記植物と同法により得られるエキスの他、組織を加水分解して得られたエキスなどであっても良い。これらは保湿成分として、或いはこれまでに知られる種々の美容効果、医療的效果を目的とし

て用いられる。) 例え、アセンヤク(阿仙薬)、アン
 タバ、アセロラ、アルデア、アボカド、アマチャ(甘
 茶)、アロエ、アロエベラ、イラクサ、イチヨウ(銀杏
 葉、銀杏)、ウイキョウ(茴香)、ウコン(鬱金)、ウスバ
 サイシン(細辛)、ウメ(烏梅)、ウラジロガシ、ウワウル
 シ、ノイバラ(宮実)、オウギ(黄耆)、コガネバナ(オウ
 ゴン)、ヤマザクラ(桜皮)、キハダ(黄柏)、オウレン(黄
 連)、オタネニンジン(人參)、オトギリソウ(第切草)、
 オドリコソウ、オランダガラシ、オレンジ、イトヒメハ
 ギ(遠志)、ウツボガサ(夏枯草)、ツルドクダミ(何首
 烏)、エンジュ(槐花)、ヨモギ(ガイ菜)、ガジュツ(莢
 朮)、クズ(葛根)、カノコソウ(古草根)、カミツレ、キ
 カラスウリ(瓜呂根)、カワラヨモギ(茵陈蒿)、カンゾ
 ウ(甘草)、フキタンポポ(款冬花、款冬葉)、キイチ
 ゴ、キウイ果実、キキョウ(桔梗)、キク(菊花)、キササ
 ゲ(梓実)、ミカン属植物果実(柑実)、タチバナ(橘皮)、
 キュウリ、ウド又はシウド(羌活、独活)、アンズ(杏
 仁)、クコ(地骨皮)、枸杞子、枸杞果、クララ(苦参)、
 クスノキ、クマザサ、グレープフルーツ果実、ニッケイ
 (桂皮)、ケイガイ(ケイガイ)、エビスグサ(決明子)、マル
 バアサガオ又はアサガオ(ケン牛子)、ベニバナ(紅
 花)、ゴバイシ(五倍子)、コンフリー、コバイバ、クナ
 ナシ(山梗子)、ゲンチアナ、ホノノキ(厚朴)、ヒナタイ
 ノコズチ(牛膝)、ゴシュウ(呉茱萸)、ゴボウ、チョウセ
 ンゴミシ(五味子)、米、米ぬか(赤糠、白糠)、コム
 ギ、ミシマサイコ(紫胡)、サクラ、サフラン、サボンソ
 ウ、サンザシ(山ザシ)、サンショウ(山椒)、サルビア、
 サンシチニンジン(三七人參)、シイタケ(椎茸)、ジョ
 ウ(地黄)、シクシシ(使君子)、ムラサキ(紫根)、シソ
 (紫蘇子)、カキ(柿蒂)、シャクヤク(芍薬)、オオバコ
 (車前子、車前草)、ショウガ(生姜)、ショウブ(菖蒲)、
 トウネズミモチ(女貞子)、シモツケソウ、シラカバ、ス
 イカズ(金銀花、忍冬)、ステビア、セイヨウキツタ、
 セイヨウノギリソウ、セイヨウニワトコ、アズキ(赤
 小豆)、ニワトコ(接骨木)、ゼニアオイ、センキュウ(川
 芎)、センプリ(当薬)、クワ(桑白皮、桑葉)、ナツ
 メ(大蓟)、ダイズ、タラノキ、チクセツニンジン(竹節
 人參)、ハナスゲ(知母)、ハイビスカス(ブツソウガ、フ
 ウリンブツソウガ、ロゼット)、ワレモコウ(地榆)、ドク
 ダミ(十葉)、フユムシナツサタケ(冬虫夏草)、トウガ
 ラシ、ホオズキ(登呂根)、タチジャコウソウ、リョクチャ
 (緑茶)、コウチャ(紅茶)、チャウジ(丁子)、ウンシュ
 ウミカン(陳皮)、ツバキ、ツボクサ、トウガラシ(番
 椒)、トウキ(当帰)、トウキンセンカ、ダイダイ(橙
 皮)、ワレモコウ(地榆)、トウモロコシ(南蛮毛)、トチ
 ユウ(杜仲、杜仲葉)、トマト、ナンテン(南天実)、ニン
 ニク(大サソ)、オオムギ(麦芽)、ハクセン(白鮮皮)、ジャ
 ンヒゲ(麦門冬)、パセリ、パタタ、ハッカ(薄荷)、ハ
 マメリス、バラ、ビワ葉(枇杷葉)、マツホド(茯苓)
 ウ)、ブドウ又はその葉、ヘチマ、ボダイジュ、ボタン

(牡丹皮)、ホップ、マイカイ(マイ瑰花)、松葉、マロニ
 エ、マンネンロウ、ムクロジ、メリッサ、メリロート、
 ポケ(木瓜)、モヤシ、モモ(桃仁、桃葉)、ヒオウギ(射
 干)、ピンロウジュ(檳榔子)、メハジキ(益母草)、ヤ
 ガルマギク、ユキノシタ(虎耳草)、ヤマモモ(楊梅皮)、
 ヤシャブシ(矢車)、ハトムギ(ハトムギ、ヨクイニ
 ン)、モウコヨモギ、モロヘイヤ、ヤマヨモギ、ラベン
 ダー、リンゴ果実、マンネンタケ(靈芝)、レモン果実、
 レンギョウ(連翹)、レンゲソウ、ゲンノショウコ(老鶴
 草)、ハシリドコロ(root根)、鶏トサカ、牛・人の胎
 盤抽出物、豚・牛の胃、十二指腸、或いは腸の抽出物若
 しくはその分解物、水溶性コラーゲン、水溶性コラーゲ
 ン誘導体、コラーゲン加水分解物、エラスチン、エラス
 チン加水分解物、水溶性エラスチン誘導体、シルク蛋
 白、シルク蛋白分解物、牛血球蛋白分解物など)
 【0037】微生物培養代謝物(酵母エキス、亜鉛含有
 酵母エキス、ゲルマニウム含有酵母エキス、セレン含有
 酵母エキス、マグネシウム含有酵母エキス、米発酵エキ
 ス、米糠発酵エキス、ユーグレナ抽出物、脱脂粉乳の乳
 酸発酵物など)や α -ヒドロキシ酸(グリコール酸、ク
 エン酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸など)
 【0038】無機顔料(無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウ
 ム、タルク、カオリン、ベントナイト、マイカ、雲母チ
 タン、オキシ塩化ビスマス、酸化ジルコニウム、酸化マ
 グネシウム、酸化亜鉛、酸化チタン、炭酸カルシウム、
 炭酸マグネシウム、黄酸化鉄、ベンガラ、黒酸化鉄、グ
 ンジョウ、酸化クロム、水酸化クロム、カーボンブラ
 ック、カラムンなど)
 【0039】紫外線吸収剤(p-アミノ安息香酸誘導
 体、サルチル酸誘導体、アントラニル酸誘導体、クマリ
 ン誘導体、アミノ酸系化合物、ベンゾトリアゾール誘導
 体、テトラゾール誘導体、イミダゾリン誘導体、ピリミ
 ジン誘導体、ジオキサン誘導体、カンファール誘導体、フ
 ラン誘導体、ピロン誘導体、核酸誘導体、アラントイン
 誘導体、ニコチン酸誘導体、ビタミンB₆誘導体、オキ
 シベンゾン、ベンゾフェノン、グアイアズレン、シモニ
 ン、バイカリン、バイカレイン、ペルベリンなど)
 【0040】収斂剤(乳酸、酒石酸、コハク酸、クエン
 酸、ロゼット、酸化亜鉛、硫酸亜鉛、酸化亜鉛、カ
 ラミン、p-フェノールスルホン酸亜鉛、硫酸アルミニウ
 ムカリウム、レソルシン、塩化第二鉄、タンニン酸な
 ど)
 【0041】抗酸化剤(アスコルビン酸及びその塩、ス
 テアリン酸エステル、トコフェロール及びそのエステル
 誘導体、ノルジヒドロクサセレン酸、ブチルヒドロキ
 シトルエン(BHT)、ブチルヒドロキシアニソール(BH
 A)、パラヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、
 セザモール、セサモリン、ゴシオールなど)
 【0042】抗炎症剤(イクタモール、インドメタシ
 ン、カオリン、サリチル酸、サリチル酸ナトリウム、サ

リチル酸メチル、アセチルサリチル酸、塩酸ジフェニヒドラミン、d又はd1-カンフェル、ヒドロコチゾン、グアイアズレン、カマズレン、マレイン酸クロロフェニラミン、グリチルリチン酸及びその塩、グリチルリチン酸及びその塩など)

【0043】殺菌・消毒薬(アクリノール、イオウ、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化メチルロザニリン、クレゾール、グルコン酸カルシウム、グルコン酸クロロヘキシジン、スルファミン、マーキョローム、ラクトフェリン又はその加水分解物など)

【0044】頭髮用剤(二硫化セレン、臭化アルキルイソキノリニウム液、ジメチルピリチオン、ピフェナミン、チアントール、カスチリチンキ、ショウキョウチンキ、トウガラシチンキ、塩酸キニーネ、強アンモニア水、臭素酸カリウム、臭素酸ナトリウム、チオグリコール酸など)

【0045】香料(ジャコウ、シベット、カストリウム、アンバーgrisなどの天然動物性香料、アニス精油、アングリカ精油、イランイラン精油、イリス精油、ウイキョウ精油、オレンジ精油、カナガ精油、カラウエ精油、カルダモン精油、クアアウッド精油、クミン精油、黒文字精油、ケイ皮精油、シンナモン精油、ゲラニウム精油、コバヤババサム精油、コリアンデル精油、シナモン精油、シダーウッド精油、シトロネラ精油、ジャスミン精油、ジンジャーグラス精油、杉精油、スベアミント精油、西洋ハッカ精油、大茴香精油、チュペローズ精油、丁香精油、橙花精油、冬緑精油、トルーバルサム精油、パチュリー精油、バラ精油、パルマローザ精油、樟精油、ヒバ精油、白檀精油、プチグレン精油、バイ精油、ベチバ精油、ベルガモット精油、ペルーバルサム精油、ボアドローズ精油、芳樟精油、マンダリン精油、ユーカリ精油、ライム精油、ラベンダー精油、リナロエ精油、レモングラス精油、レモン精油、ローズマリー精油、和種ハッカ精油などの植物性香料、その他合成香料など)

【0046】色素・着色剤(赤キャベツ色素、赤米色素、アカネ色素、アナトール色素、イカスミ色素、ウコン色素、エンジュ色素、オキアミ色素、柿色素、カaramel、金、銀、クチナシ色素、コーン色素、タマネギ色素、タマリンド色素、スピルリナ色素、ソバ全草色素、チェリー色素、海苔色素、ハイビスカス色素、ブドウ果汁色素、マリゴールド色素、紫イモ色素、紫ヤマイモ色素、ラック色素、ルチンなど)

【0047】甘味料(砂糖、甘茶、果糖、アラビノース、ガラクトース、キシロース、ステビア、マンノース、麦芽糖、蜂蜜、ブドウ糖、ミラクリン、モノリンなど)

【0048】栄養強化剤(貝殻焼成カルシウム、シアノコバラミン、酵母、小麦胚芽、卵黄粉末、ヘミセルロー、ヘム鉄など)

【0049】乳製品(牛乳、チーズ、生クリーム、バター、マーガリン、粉末、ホエー、練乳など)

【0050】その他、保湿剤、ホルモン類、金属イオン封鎖剤、pH調整剤、キレート剤、防腐・防バイン剤、清涼剤、安定化剤、乳化剤、動・植物性蛋白質及びその分解物、動・植物性多糖類及びその分解物、動・植物性糖蛋白質及びその分解物、血液促進剤、消炎剤・抗アレルギー剤、細胞賦活剤、角質溶解剤、創傷治療剤、増殖剤、増粘剤、口腔用剤、消臭・脱臭剤、苦味料、調味料、酵素などが上げられ、本発明の抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、アラキドン酸代謝活性抑制剤、抗補体活性抑制剤、ヒアルロニダーゼ活性阻害剤、接触皮膚炎抑制剤と今日までに知られている抗アレルギー作用、抗ヒスタミン作用、アラキドン酸代謝活性抑制作用、抗補体活性作用、ヒアルロニダーゼ活性阻害作用、接触皮膚炎抑制作用を有する成分との併用によっては、相加的及び相乗的な各種の効果が期待できる。

【0051】又、本発明の抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗補体活性抑制剤、ヒアルロニダーゼ活性阻害剤、アラキドン酸代謝活性抑制剤、接触皮膚炎抑制剤、更に皮膚外用剤及び浴用剤の剤型は任意であり、アンブル状、カプセル状、粉末状、顆粒状、丸剤、錠剤状、固形状、液状、ゲル状、気泡状、乳液状、クリーム状、軟膏状、シート状などの医薬品類、医薬部外品類、皮膚・頭髮用化粧品類及び浴用剤に配合して用いることができる。

【0052】具体的には、例えば、内用・外用薬用製剤、化粧水、乳液、クリーム、軟膏、ローション、オイル、パックなどの基礎化粧品類、洗顔料や皮膚洗浄料、シャンプー、リンス、ヘアトリートメント、ヘアクリーム、ボマード、ヘアスプレー、整髪料、パーマ剤、ヘアートニック、染毛料、育毛・養毛料などの頭髮化粧品類、ファンデーション、白粉、おしろい、口紅、頬紅、アイシャドウ、アイライナー、マスカラ、眉墨、まつ毛などのメイクアップ化粧品類、美肌料などの仕上げ化粧品類、香水類、浴用剤、その他、歯磨き類、口中清涼剤・含嗽剤、液臭・防臭防止剤、衛生用品、衛生綿類、ウェットティッシュなどが上げられ、その他、一般的な飲食品類への使用も可能である。

【0053】尚、本発明の抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗補体活性抑制剤、ヒアルロニダーゼ活性阻害剤、アラキドン酸代謝活性抑制剤、接触皮膚炎抑制剤、更に皮膚外用剤及び浴用剤への添加の方法については、予め加えておいても、製造途中で添加しても良く、作業性を考えて適宜選択すれば良い。

【0054】

【実施例】以下に、製造例、試験例、処方例を上げて説明するが、本発明がこれらに制約されるものではない。

【0055】(製造例1) エンメイコシ(ヒキオコシ又はクロバナヒキオコシ) 100gを30%エタノール溶液又は50%1,3-ブチレンジグリコール溶液、又は60%プロピレン

グリコール溶液、又は精製水(約80℃)1kgに浸漬し、室温にて3昼夜抽出した後、ろ過して抽出液(乾燥固形分1.0~2.0%を含む)を約0.8kg得る。

【0056】(製造例2) ボタンビ100gを50%エタノール溶液又は40%1,3-ブチレングリコール溶液、又は40%プロピレングリコール溶液、又は精製水(約30℃)1kgに浸漬し、室温にて3昼夜抽出した後、ろ過して抽出液(乾燥固形分0.5~1.5%を含む)を約1.0kg得る。

【0057】(製造例3) シソ100gを40%エタノール溶液又は30%1,3-ブチレングリコール溶液、又は50%プロピレングリコール溶液、又は精製水(約40℃)1kgに浸漬し、室温にて3昼夜抽出した後、ろ過して抽出液(乾燥固形分0.5~1.0%を含む)を約0.8kg得る。

【0058】(製造例4) アルニカ100gを40%エタノール溶液又は30%1,3-ブチレングリコール溶液、又は50%プロピレングリコール溶液、又は精製水(約90℃)1kgに浸漬し、室温にて3昼夜抽出した後、ろ過して抽出液(乾燥固形分1.5~2.5%を含む)を約0.8kg得る。

【0059】(試験1) ヒスタミン遊離抑制試験
IgE抗体が関与するアレルギーにおいて、その特徴的な反応として肥満細胞からの化学伝達物質(ヒスタミンなど)の放出が行われ、その結果アレルギー症状が引き起こされる。従って、ヒスタミン遊離を抑制するような物質はアレルギー性炎症疾患の予防及び改善効果が期待できる。本試験では、製造例1~4で得られた抽出液について、ラットの肥満細胞からヒスタミン遊離剤であるCompound48/80にてヒスタミンを遊離させる試験法(J.Soc.Cosmet.Japan,25(4),P246(1992))に従い検討した。

(試験方法)

a. 試料

各種植物抽出液は減圧下にて溶媒留去した後、精製水に*

被験薬物(試料)	ヒスタミン遊離抑制率(%)
エンメイソウ抽出液	96.5
ボタンビ抽出液	98.5
シソ抽出液	97.4
アルニカ抽出液	83.6
エンメイソウ抽出液+β-グロブリン抽出液	95.6
β-グロブリン抽出液+β-グロブリン抽出液	96.2
β-グロブリン抽出液+β-グロブリン抽出液	93.9
エンメイソウ抽出液+β-グロブリン抽出液	94.4
グリセリン抽出液+β-グロブリン抽出液	12.5

【0064】(試験2) 抗補体活性試験

IgE抗体以外の抗体が関与する即時型アレルギーについて、重要な役割を担う反応系が補体系である。この補体系に影響を与える物質は、これが関与するアレルギー、炎症などの病態形成に影響を与える可能性がある。本試験では、製造例1~4で得られた抽出液について、感作赤血球の溶血反応を指標とした抗補体活性測定法を用いて検討した。

* 凝固分濃度が0.1%となるよう再溶解し、試験に供した。尚、陽性対照として0.1%グリチルリチンジカリウム水溶液を使用した。

b. 遊離ヒスタミン量の測定

ウイスター系ラットの腹腔内より採取した肥満細胞浮遊液1.2mlに、試料0.2ml及びCompound48/80(終濃度1μg/ml)を加え、37℃で15分間反応させた。氷冷して反応を停止させた後、反応液を遠心分離し、遊離したヒスタミン量をShoreらの方法(J.Pharmacol.Exp.Therap.,P127,182(1959))により測定し、次式(数1)によりヒスタミン遊離抑制率を算出した。

【0060】A: 肥満細胞に被験薬物を共存させてヒスタミン遊離剤を加えた時、遊離したヒスタミンの蛍光強度

B: 肥満細胞にヒスタミン遊離剤を加えた時、遊離したヒスタミンの蛍光強度

C: 肥満細胞から自然に遊離されるヒスタミンの蛍光強度

(尚、A、B、Cは、測定値から盲検値を差し引いたものである。)

【0061】

【数1】

$$\text{ヒスタミン遊離抑制率(\%)} = \left[1 - \frac{A-C}{B-C} \times 100 \right]$$

【0062】(試験結果) 表1のごとく、本発明のエンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカ抽出物は、陽性対照のグリチルリチンジカリウム水溶液に比べ、強いヒスタミン遊離抑制作用を有することが確認された。

【0063】

【表1】

(試験方法)

a. ゼラチン・ペロナル緩衝液 (GV^B)

塩化ナトリウム1.7g、バルビタール0.115g、バルビタールナトリウム0.075g、塩化カルシウム0.015g、塩化マグネシウム0.010g、ゼラチン0.2g、精製水100mlを混合し、pH7.5に調整後、精製水にて全量を200mlにした。

b. ヒツジ赤血球 (SRBC) 浮遊液

ヒツジ血液を2,000rpm、5分間遠心分離し、生理食塩水

15

で3回洗浄後、沈渣にGVB[®]を加えて10%SRBC浮遊液を作成し、最終的にはSRBC浮遊液0.25mlに3.05mlの0.1%炭酸ナトリウム溶液を加えて完全溶血させた時、540nmにおける吸光度が0.455となるよう調整した。

c. 抗SRBCマウス血清

10%SRBC浮遊液0.2mlをIVCS系雄性マウスの尾に静脈注射、その4日後に採血、血清を分離し、GVB[®]にて40倍に希釈し用いた。

d. 補体

モルモットの新鮮血清をGVB[®]にて20倍に希釈し用いた。

e. 試料

抽出液は減圧下にて溶媒を留去した後、精製水にて固形分濃度が0.5^g/％となるよう再溶解し、試験に供した。 *

$$\text{補体活性抑制率 (\%)} = \left[1 - \frac{\text{試料0.0.値-アナグ (試料) 0.0.値}}{\text{対照0.0.値-アナグ (対照) 0.0.値}} \right] \times 100$$

【0066】(試験結果)表2のごとく、本発明のエンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカ抽出物は、陽性対照のグリチルリチンジカリウム水溶液に比べ、強い抗補※20

* 尚、陽性対照として0.5^g/％グリチルリチンジカリウム水溶液を使用した。

f. 抗補体活性の測定

GVB[®] 1.3mlに試料0.1mlと抗SRBC血清0.5ml、SRBC浮遊液0.25ml、補体溶液0.25mlを順次加えてから、37℃の恒温槽にて60分間反応させた。氷水中にて10分間放置し、反応を停止させた後、反応液を2000rpmで10分間遠心分離し、未溶血の赤血球を分離した後、その上澄みの540nmにおけるOD値を測定した。尚、試料の代わりに精製水を入れたものを対照とし、各試料、対照について血清活性抑制率(=抗補体活性作用)を求めた。

【0065】

【数2】

※ 体活性作用を有することが確認された。

【0067】

【表2】

被験薬物 (試料)	補体活性抑制率 (%)
エンメイソウ抽出液	100.0
ボタンビ抽出液	98.8
シソ抽出液	100.0
アルニカ抽出液	100.0
ロハハ抽出液+8 ^g /％抽出液	97.8
9 ^g /％抽出液+7 ^g /％抽出液	100.0
8 ^g /％抽出液+9 ^g /％抽出液	100.0
ロハハ抽出液+7 ^g /％抽出液	93.5
ゲザルリチンジカリウム水溶液	86.0

【0068】(試験3) ヒアルロニダーゼ活性阻害試験
ヒアルロニダーゼは結合組織に分布するヒアルロン酸の加水分解酵素であり、炎症時において活性化され、結合組織のマトリックスを破壊し、炎症系の細胞及び血管の透過性を高める役割を演じていると考えられている。又、起炎酵素としても知られており、実験的に急性浮腫を惹起させる起炎剤としても使用されている。更に抗炎症剤や抗アレルギー剤により阻害されることが報告されており(炎症, Vol.4, No.4, P.437(1984))、本酵素の活性を測定することにより、抗炎症・抗アレルギー作用を評価することが可能である。本試験では、製造例1-4で得られた抽出液について、Morgan-Elson法を参考にその阻害作用の検討を行った。(試験方法)

a. 試料

抽出液は減圧下で溶媒を留去後、精製水にて固形分濃度0.5^g/％となるよう再溶解し、試験に供した。尚、陽性対照として0.5^g/％グリチルリチンジカリウム水

溶液を使用した。

b. ヒアルロニダーゼ活性の測定

試料0.1mlに、ヒアルロニダーゼ溶液(最終濃度0.4mg/ml)0.05mlを加え、37℃で20分間放置後、Compound48/80溶液(最終濃度0.1mg/ml)を加え、更に37℃で20分間放置した後、ヒアルロン酸溶液(最終濃度0.4mg/ml)0.25mlを加え、37℃で40分間放置した。0.4N水酸化ナトリウム溶液1mlを加え反応を停止させた後、0.8Mホウ酸カリウム溶液0.1mlを加え、沸水中で3分間加熱した。室温まで冷却後、1%p-ジメチルアミノベンズアルデヒド酢酸溶液3mlを加え、37℃で20分間放置した後、585nmにおける吸光度を測定した。尚、試料の代わりに精製水を入れたものを対照とし、各試料、対照について酵素活性阻害率を求めた。

【0069】

【数3】

$$\text{ヒアルロニダーゼ} \\ \text{活性阻害率 (\%)} = \left[1 - \frac{\text{試験0.0.値} - \text{アラキド酸(試験)0.0.値}}{\text{対照0.0.値} - \text{アラキド酸(対照)0.0.値}} \right] \times 100$$

【0070】(試験結果)表3のごとく、本発明のエンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカ抽出物は、陽性対照のグリチルリチンジカルウム水溶液とほぼ同等のヒア*

*ルロニダーゼ活性阻害作用を有することが確認された。

【0071】

【表3】

被験薬物(試験)	ヒアルロニダーゼ活性阻害率(%)
エンメイソウ抽出液	89.1
ボタンビ抽出液	75.5
シソ抽出液	48.6
アルニカ抽出液	40.7
シソ抽出液+アラキド酸抽出液	85.6
アラキド酸抽出液+アラキド酸抽出液	55.2
アラキド酸抽出液+アラキド酸抽出液	65.9
シソ抽出液+アラキド酸抽出液	70.8
アラキド酸抽出液+アラキド酸抽出液	85.4

【0072】(試験4)アラキドン酸耳浮腫抑制試験
又、IgE抗体が関与するアレルギーにおいて、細胞膜のリン脂質が破壊されてアラキドン酸が遊離し、各種酵素の作用を受けて化学伝達物質の1つであるプロスタグランジン、SRS-Aに代謝され、その結果、各種のアレルギー症状を発現する。従って、このアラキドン酸の代謝活性を抑制する作用を有する物質は抗アレルギー剤としての利用が期待できる。本試験では、製造例1-4で得られた抽出液を含有する親水ワセリン軟膏を処方し、新納らの方法(「3,4-Dihydroxycholecone類のマウスアラキドン酸耳浮腫に対する作用」：日本薬学会第113年会)を参照して、その作用の検討を行った。

(試験方法)

a. 試料

抽出液は減圧下で溶媒を留去して濃縮後、固形分濃度に換算して10重量%になる量を含むする親水ワセリン軟膏を常法により製造、使用した。

b. 浮腫腫脹率の測定

上記の軟膏剤をあらかじめアラキドン酸塗布の約3, 2, 1時間前に計3回、マウス(Sic: ICR系雌性マウス、約6週齢)右側耳介に丹念に塗り込むように塗布した。アラキドン酸塗布直前に耳介に付着している軟膏剤を試き取り、アセトンに溶解した5%アラキドン酸(SIGA製)20μlを塗布し、1時間後耳介をパンチ切除(5.0mm)した。同様に左側耳介も切除を行い、左右耳介の重量差よりアラキドン酸耳浮腫腫脹率を測定した。判定はブラントとして基剤のみを塗布した対照群の耳浮腫腫脹率と比較して耳浮腫抑制率を算出した。尚、試験にはマウスを8~9匹使用した。

【0073】(試験結果)表4のごとく、本発明のエンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカ抽出物は、アラキドン酸代謝活性抑制作用を有することが確認された。

【0074】(試験5)接触皮膚炎抑制試験
20 接触皮膚炎反応においては、抗原によって感作されたTリンパ球は、再び同一抗原に接触すると、マクロファージやリンパ球を活性化させる種々のリンホカインを放出し、炎症反応を引き起こす。従って、再び同一抗原に対して起こる一連の炎症反応を抑制するような物質は遅延型アレルギー剤としての利用が期待できる。本試験では、製造例1-4で得られた抽出液を含有する親水ワセリン軟膏を処方し、中村らの方法(日薬理誌, 76, 595(1980))に準じて、パラフェニレンジアミン誘発接触皮膚炎反応に対する、その作用の検討を行った。

【0075】(試験方法)

a. 試料

抽出液は減圧下で溶媒を留去して濃縮後、固形分濃度に換算して10重量%になる量を含むする親水ワセリン軟膏を常法により製造、使用した。

b. 浮腫腫脹率の測定

まず、マウス(BALB/c雌性マウス：約8週齢)の剪毛腹部皮膚に2.5%パラフェニレンジアミン/アセトン：オリーブ油=4:1(以下、PPD)を0.1mlを3日間連続塗布して感作を行い、5日後被験薬物20mgを1時間間隔で3回片側耳介に塗布した。最終塗布1時間後に、被験薬物を十分拭き取り、その耳介にPPDを20μlを塗布し惹起した。惹起17時間後再び被験薬物を1時間間隔で2回惹起した耳介に塗布し、次に、惹起19時間後に被験薬物を十分拭き取り、惹起24時間後に両側耳介をパンチにて一定面積(直径5.0mm)取り、その重量を測定した。

尚、判定は未処理の片側耳介の重量の差より腫脹率を測定し、対照群と比較し皮膚炎の抑制率を求め、接触皮膚炎抑制試験を行った。尚、試験にはマウスを8~9匹使用した。

【0076】(試験結果)表4のごとく、本発明のエン

メイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカ抽出物は、接触皮 * 【0077】

膚炎抑制作用を有することが確認された。 * 【表4】

被験薬物（試料）	アレルギー浮腫抑制率（%）	接触性皮膚炎抑制率（%）
エンメイソウ抽出液	38.1	25.8
ボタンビ抽出液	57.7	40.5
シソ抽出液	17.6	26.6
アルニカ抽出液	41.5	23.9
シソ抽出液+ボタンビ抽出液	55.3	40.8
ボタンビ抽出液+シソ抽出液	42.6	27.2
ボタンビ抽出液+アルニカ抽出液	51.7	36.3
シソ抽出液+アルニカ抽出液	38.0	31.2

【0078】（試験6）安全性試験

（1）皮膚一次刺激性試験

製造例1〜4によって得られたエンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカ抽出液を乾燥固形分濃度が約1.0% / % となるように精製水にて調製し、背部を剪毛した日本白色家兎（雌性、1群3匹、体重2.3kg前後）の皮膚に適用した。判定は、適用後24、48、72時間に一次刺激性の

【0079】（試験7）安全性試験

（2）皮膚累積刺激性試験

同様に製造例1〜4によって得られたエンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカ抽出液を乾燥固形分濃度が約1.0% / % となるように精製水にて調製し、側腹部を剪毛したハートレー系モルモット（雌性、1群3匹、体重320g前後）の皮膚に1日1回、週5回、0.5ml / 匹を塗布した。塗布は2週に渡って行い、剪毛は各週の最終塗布日に行った。判定は、各塗布日及び最終塗布日の翌日に一次刺激性の

（処方例1）乳液

	重量%
1. スクワラン	5.0
2. オリーブ油	5.0
3. ホホバ油	5.0
4. セチルアルコール	1.5
5. グリセリンモノステアレート	2.0
6. ポリオキシエチレン(20)セチルエーテル	3.0
7. ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレート	2.0
8. 1,3-ブチレングリコール	1.0
9. グリセリン	2.0
10. A : エンメイソウ30% / シソ抽出液(固形分1.0%)	
B : ボタンビ50% / 1,3-ブチレングリコール抽出液(固形分1.0%)	
C : シソ50% / シソ抽出液(固形分0.8%)	
D : アルニカ50% / アルニカ抽出液(固形分1.8%)	
※ A〜Dの何れか1種の抽出液	5.0
11. 香料、防腐剤	適量

※た。その結果は、すべての動物において、2週間に渡って何等、紅斑及び浮腫を認めず陰性と判定された。

【0080】（試験8）安全性試験

（3）急性毒性試験

同様に製造例1〜4によって得られたエンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカ抽出液を減圧濃縮・乾燥して得られた粉末（乾燥固形分約1.0% / %）を試験前、4時間絶食させたddy系マウス（雄性及び雌性、1群5匹、5週齢）に2,000mg / kg量経口投与し、毒性症状の発現、程度などを経時的に観察した。その結果、すべてのマウスにおいて14日間何等異状を認めず、A、Bの解果も異状がなかった。よって、LD₅₀は2,000mg / kg以上と判定された。

【0081】（処方例）各種外用製剤の製造

上記の評価結果に従い、以下にその処方例を示すが、各処方例は各製品の製造における常法により製造したもので良く、配合量のみを示した。又、本発明はこれらに限定されるわけではない。

【0082】

12.精製水

100とする残余

【0083】

(処方例2) ビールオフバック

	重量%
1.グリセリン	5.0
2.プロピレングリコール	4.0
3.ポリビニルアルコール	15.0
4.エタノール	8.0
5.ポリオキシエチレングリコール	1.0
6.エンメイソウ50%1,3-ブチレングリコール抽出液(固形分2.0%)	5.0
7.香料, 防腐剤	適量
8.精製水	100とする残余

【0084】

(処方例3) コールドクリーム

	重量%
1.サラシミツロウ	11.0
2.流動パラフィン	22.0
3.ラノリン	10.0
4.アーモンド油	15.0
5.ホウ砂	0.5
6.ボタンビ50%エタノール抽出液(固形分1.5%)	10.0
7.香料, 防腐剤	適量
8.精製水	100とする残余

【0085】

(処方例4) シャンプー

	重量%
1.ラウリル硫酸トリエタノールアミン	5.0
2.ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウム	12.0
3.1,3-ブチレングリコール	4.0
4.ラウリン酸ジエタノールアミド	2.0
5.エデト酸ナトリウム	0.1
6.シソ50%エタノール抽出液(固形分1.0%)	10.0
7.香料, 防腐剤	適量
8.精製水	100とする残余

【0086】

(処方例5) ボディーソープ

	重量%
1.ラウリン酸カリウム	15.0
2.ミリスチン酸カリウム	5.0
3.プロピレングリコール	5.0
4.エンメイソウ熱水抽出液(固形分1.0%)	5.0
5.アルニカ50%ブチレングリコール抽出液(固形分1.7%)	5.0
6.pH調整剤	適量
7.防腐剤	適量
8.精製水	100とする残余

【0087】

(処方例6) リンス

	重量%
1.塩化ステアリルトリメチルアンモニウム	2.0
2.セトステアリアルコール	2.0

23

24

3.ポリオキシエチレンラノリンエーテル	3.0
4.プロピレングリコール	5.0
5.ボタンピ70%エタノール抽出液(固形分1.5%)	6.0
6. pH調整剤	適量
7.防腐剤	適量
8.精製水	100とする残余

【0088】

(処方例7) ヘアーリキッド

	重量%
1.エタノール	29.0
2.ポリオキシプロピレンブチルエーテルリン酸	10.0
3.ポリオキシプロピレンモノブチルエーテル	5.0
4.トリエタノールアミン	1.0
5. A: エンメイソウ30%エタノール抽出液(固形分1.0%)	
B: ボタンピ50%1,3-ブチレングリコール抽出液(固形分1.0%)	
C: シソ50%エタノール抽出液(固形分0.8%)	
D: アルニカ50%プロピレングリコール抽出液(固形分1.8%)	
※ A-Dの何れか1種の抽出液	3.0
6.防腐剤	適量
7.精製水	100とする残余

【0089】

(処方例8) ヘアートニック

	重量%
1.エタノール	40.0
2.オレイン酸エチル	1.0
3.ポリオキシエチレン(40)硬化ヒマシ油	2.0
4.エンメイソウ抽出液(固形分1.8%) (エタノール:1,3-ブチレングリコール=1:1.5)	5.0
5.精製水	100とする残余

【0090】

30

(処方例9) 顆粒浴用剤

	重量%
1.炭酸水素ナトリウム	60.0
2.無水硫酸ナトリウム	32.0
3.ホウ砂	3.0
4. A: エンメイソウ30%エタノール抽出液(固形分1.0%)	
B: ボタンピ50%1,3-ブチレングリコール抽出液(固形分1.0%)	
C: シソ50%エタノール抽出液(固形分0.8%)	
D: アルニカ50%プロピレングリコール抽出液(固形分1.8%)	
※ A-Dの何れか1種の抽出液	5.0

【0091】 (処方例10) 被覆保護剤

ガーゼ又はリニメント布にエンメイソウ30%エタノール抽出

液(固形分2.0%)・抗生物質・抗炎症など適量を混合し

た処方液を含浸させ、外傷部に添付する。又、エンメイソウ

* ソウ30%エタノール抽出液(固形分2.0%)を直接、局所に散布し、ガーゼなどで被覆しても良い。

【0092】

(処方例11) 果汁飲料

	重量%
1.ブドウ糖液糖	33.0
2.グレープフルーツ果汁	62.0
3.エンメイソウ熱水抽出液(固形分1.2%)	2.5
4.アルニカ水抽出液(固形分1.5%)	2.0
5.香料	0.5

【0093】

(処方例12) ガム

1. メントールミクロン
2. グレープフルーツフレーバー
3. ボタンビ水抽出液(固形分1.0%)
4. シソ水抽出液(固形分1.0%)

【0094】(試験9) 使用効果試験

本発明の皮膚外用剤及び浴用剤を実際に使用した場合の効果について検討を行った。使用テストは乾燥ぎみの肌や湿疹、じんましん、アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患で悩む2〜30歳の10名をパネラーとし、毎日、朝と夜の2回、洗顔後に処方例1の乳液の適量を顔面に2ヶ月に渡って塗布することにより行った。又、頭皮や髪が生え際に同様の皮膚疾患が見られる10名(2〜10歳)についても、毎日の洗髪後、処方例8のヘアートニックの適量を頭皮に2ヶ月に渡って塗布することにより使用テストを実施した。

【0095】更に、処方例9のエンメイソウ/ボタンビ/シソ/アルニカ抽出物を含有する浴用剤についても、乾燥ぎみの肌や湿疹、じんましん、アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患で悩む、1〜65歳の20名を対象に、2ヶ月間、必ず1日1回適量の浴用剤を溶解させた浴湯に入浴してもらい、使用テストを実施した。対照には、乳液、ヘアートニック、浴用剤からエンメイソウ/ボタンビ/*

重量%

- 31.0
- 65.0
- 2.0
- 2.0

* シソ/アルニカ抽出物を除いたものを同様な方法にて処方したものを用いた。又、評価方法は下記の基準にて行い、結果は表5のごとくで表中の数値は人数を表す。尚、使用期間中に皮膚又は頭皮の異常を訴えた者はなかった。

【0096】「皮膚(頭皮)疾患改善効果」

有 効: 湿疹などの炎症に伴う赤みやかゆみ、乾燥肌、肌荒れが改善された。

やや有効: 湿疹などの炎症に伴う赤みやかゆみ、乾燥肌、肌荒れがやや改善された。

無 効: 使用前と変化なし。

【0097】(試験結果) 表5の結果より明らかなように、本発明のエンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカ抽出物含有皮膚外用剤及び浴用剤の使用は、湿疹による炎症、かゆみ、乾燥肌、肌荒れなどの皮膚疾患の改善に対して、良好な効果が確認された。

【0098】

【表5】

効 果		有 効		
剤 型		有 効	やや有効	無 効
乳 液	エンメイソウ抽出物	5	4	1
	ボタンビ抽出物	3	5	2
	シソ抽出物	5	5	0
	アルニカ抽出物	2	7	1
	対照品	0	2	8
ア-ト-ニ-カ	エンメイソウ抽出物	3	7	0
	ボタンビ抽出物	3	6	1
	シソ抽出物	3	6	1
	アルニカ抽出物	2	8	0
	対照品	0	1	9
浴 用 剤	エンメイソウ抽出物	2	8	0
	ボタンビ抽出物	2	7	1
	シソ抽出物	4	6	0
	アルニカ抽出物	2	8	0
	対照品	0	2	8

【0099】

【発明の効果】本発明は、エンメイソウ、ボタンビ、シソ、アルニカから選ばれる1種以上の植物抽出物は、抗アレルギー作用、抗ヒスタミン作用、抗補体活性作用、ヒアルロニダーゼ活性阻害作用、アラキドン酸代謝活性抑制作用、接触皮膚炎抑制作用を有し、人又は動物に対して内用又は外用しても安全なものである。従って、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗補体活性剤、ヒアルロニダーゼ活性阻害剤、アラキドン酸代謝活性抑制剤又は接触皮膚炎抑制剤として利用でき、湿疹、尋常性、ア

トピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、花粉症等の各種アレルギー疾患の予防、治療に有効的である。更に、あらゆる形態の製剤(医薬品類、医薬部外品類、化粧品類、食品類)への応用も可能であり、又、皮膚外用剤及び浴用剤として用いられ、アレルギー性の皮膚炎症(例えば、発赤、湿疹、浮腫、腫脹など)やアトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、更に、湿疹、肌荒れ、皮膚のかサツキ、かゆみ、などといったトラブルを有する皮膚・頭皮に対して、その予防及び改善を目的として使用することができ、その他、口腔用組成物、食品への利用展開

も可能である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 35/78	A E M		A 6 1 K 35/78	A E M T
A 2 3 G 3/00	1 0 1		A 2 3 G 3/00	1 0 1
			3/30	
A 2 3 L 1/30			A 2 3 L 1/30	B
			2/52	K
A 6 1 K 7/00			A 6 1 K 7/00	U
			7/06	
			7/075	
			7/08	
			7/48	
			7/50	
C 1 2 N 9/99			C 1 2 N 9/99	
			A 2 3 L 2/00	F